

# CITOLOGIA CERVICAL E O TESTE PARA HPV

Denise Gasparetti DRUMOND, Ângela Maria GOLLNER, Sônia Maria Neumann CUPOLILO, João Lúcio dos SANTOS JÚNIOR  
Universidade federal de Juiz de Fora/ Universidade federal de Minas Gerais

## RESUMO

O câncer de colo de útero constitui grave problema de saúde pública no Brasil, apesar de ser um tipo de câncer evitável e curável quando diagnosticado precocemente. A colpocitologia constitui método de diagnóstico há cerca de 50 anos. Recentemente desenvolvida, a citologia em meio líquido apresenta algumas vantagens, porém ainda é um método mais caro que a citologia convencional. A captura híbrida II é método de identificação do HPV, com relação custo-benefício ainda muito discutida no Brasil.

## PALAVRAS CHAVE

Citologias convencional e líquida; Captura Híbrida II

## INTRODUÇÃO

A Organização Pan-Americana de Saúde identifica o câncer de colo uterino como um grave problema de saúde da América Latina e Caribe e reconhece esse câncer como uma das prioridades na formulação de política de controle de câncer.<sup>57</sup>

O mesmo reconhecimento há no Brasil, com destaque para sérios reflexos sócioeconômicos decorrentes de sua expressiva morbidade em nosso meio.<sup>38</sup> Tal problema adquire maior relevância quando se considera tratar de um tipo de câncer evitável e curável e portanto, com grandes chances de êxito em seu controle.

No Brasil, estima-se que o câncer de colo de útero seja a terceira neoplasia maligna mais comum entre as mulheres, sendo superado pelo câncer de pele (não melanoma) e pelo câncer de mama, e que seja a quarta causa de morte por câncer em mulheres. O número de casos novos de câncer de colo uterino esperados para o Brasil em 2005 é de 20.690, com um risco estimado de 22 casos a cada 100 mil mulheres. O estado de Minas Gerais tem uma estimativa de 1580 casos novos em 2005.<sup>10</sup>

O câncer de colo uterino é o segundo mais comum entre mulheres no mundo (cerca de 471 mil casos novos). Quase 80% dos casos novos ocorrem em países em desenvolvimento onde, em algumas regiões, é o câncer mais comum entre as mulheres. A mortalidade por este câncer é substancialmente menor do que a incidência. Em países desenvolvidos, a sobrevida média estimada em cinco anos varia de 50 a 69%. Nos países em desenvolvimento os casos são encontrados em estádios avançados e, conseqüentemente, a sobrevida média é de cerca de 49% após cinco anos. A média mundial estimada é de 49%.<sup>35</sup>

Um inquérito domiciliar promovido pelo IBGE em 2004 mostrou que para as 16 localidades analisadas, a cobertura estimada do exame de Papanicolaou variou entre 74% a 93%. Entretanto o percentual de realização deste exame pelo SUS variou entre 33% a 64% do total. O que em parte explica o diagnóstico tardio e a manutenção das taxas de mortalidade, bem como as altas taxas de incidência observadas no Brasil.

A história do câncer de colo uterino tem um marco importante quando em 1941 PAPANICOLAOU & TRAUT analisando esfregaços citológicos vaginais, demonstraram a presença de células atípicas, sem características evidentes de malignidade, mas que julgaram ser modificações malignas incipientes. A partir daí tiveram início o diagnóstico e o estudo das formas iniciais da neoplasia do colo uterino, uma vez que, até aquele momento, praticamente só se diagnosticava o carcinoma invasor clinicamente manifesto. A presente revisão objetiva a discussão da colpocitologia líquida e convencional e o teste de HPV no diagnóstico do câncer de colo uterino.

## COLPOCITOLOGIA

A citologia cervicovaginal é poderosa arma na detecção das lesões cancerosas e pré-cancerosas do colo uterino. Entretanto, numerosos estudos demonstraram significantes taxas de resultados falso negativos e mais de 1/3 das mulheres que desenvolveram a doença tinham relato recente de exame citológico normal. A revisão de exames citológicos anteriores ao diagnóstico de câncer nessas mulheres, demonstrou que as células atípicas não estavam presentes ou não foram reconhecidas como tal, levando a diagnóstico de falso negativo.<sup>12,49,36,21</sup>

Os erros decorrentes de falha de coleta são duas vezes mais frequentes do que os erros decorrentes da falha de interpretação diagnóstica.<sup>25</sup> Erros de coleta ocorrem quando o material da lesão não foi colhido ou quando as células atípicas não são transferidas do coletor para a lâmina de vidro onde é feito o esfregaço. Os erros de escrutínio e interpretação diagnóstica também estão relacionados a adequação do espécime, isto é, à qualidade da amostra propriamente dita e à sua preparação.

Apesar dessas dificuldades, o Teste de Papanicolaou, tem sido preconizado para o rastreamento de lesões precursoras do câncer de colo uterino. De acordo com um estudo de metanálise realizado por FAHEY, IRWIG, MACASHILL (1995), a especificidade encontrada para a citologia oncológica foi de 98% e a sensibilidade foi de 51%. Portanto, de acordo com este estudo, deixa-se de diagnosticar metade das lesões, fato que precisaria ser analisado em busca da melhoria da eficácia do método.

Sabe-se que à medida que a mulher vai repetindo o exame citológico, vai aumentando a proteção contra o desenvolvimento de um carcinoma, o que é devido, principalmente, ao longo período de tempo da fase pré-invasiva desta neoplasia.<sup>76,47</sup> O tempo médio da evolução das lesões precursoras do carcinoma do colo uterino é longo. Estima-se que a neoplasia intra-epitelial cervical grau 3 tem duração média de cerca de 10 anos, o que torna esta lesão detectável e tratável ao longo deste período.<sup>78</sup>

A eficácia do exame citológico está sujeita a múltiplos fatores: a técnica de colheita e o instrumental usado para a mesma (tipo de espátula, escova etc.); qualidade da fixação e coloração dos esfregaços; formação profissional e educação continuada dos profissionais que realizam as leituras das lâminas.<sup>13,75</sup> Esta amostra de células não randomizada, pode não refletir a real condição do colo uterino, pois as células alteradas podem ter ficado na espátula ou na escova e terem sido desprezadas. Além disso, as células ressecam rapidamente com o ar, o que pode distorcer sua morfologia e dificultar a interpretação microscópica. Assim, somente 20% das células colhidas são analisadas.<sup>32</sup> Cerca de 10% a 30% dos esfregaços apresentam algum tipo de limitação, com quase 2% de casos insatisfatórios.<sup>49</sup>

A qualidade da citologia convencional também depende da distribuição do material colhido sobre a lâmina e com a presença no esfregaço de vários elementos que podem prejudicar a avaliação celular, como leucócitos, muco, sangue e sobreposição de células.

Alguns métodos de abordagem para a redução de resultados falso negativos foram testados por meio de sistemas automatizados, para o reconhecimento de padrões citológicos de importância diagnóstica. Embora tenham apresentado bons resultados, particularmente para os laboratórios de grande porte, a utilização destes métodos é restrita devido ao alto custo dos equipamentos e de sua operacionalização.<sup>58,46,69,2</sup>

Os métodos de citologia em meio líquido (ou em base líquida) para amostras colhidas do colo uterino foram, inicialmente, desenvolvidos para facilitar a automação do escrutínio citológico.<sup>74,24,31</sup> Em particular, eles reduziram os problemas relacionados aos erros de coleta e preparação da amostra.<sup>32</sup> O FDA (US Food and Drug Administration), nos Estados Unidos, aprovou os métodos de citologia em meio líquido para

espécimes ginecológicos em maio de 1996 como método alternativo para esfregaço cervicovaginal convencional.

Nesta técnica, o material cervicovaginal é colhido da ectocérvice e endocérvice com uma escova própria (Cérvex Brush<sup>®</sup>). Após a colheita, a escova tem seu cabo descartado e o restante é mergulhado no meio líquido. Portanto, tem-se que 100% das células colhidas pela escova estão em suspensão em meio líquido, que também é um fixador.<sup>33</sup>

Após a centrifugação deste líquido, um esfregaço é confeccionado em lâmina de vidro a partir de uma amostra randomizada de células epiteliais. Aumentam-se assim as chances de se detectar anormalidades presentes no epitélio do colo uterino, pois todas as células colhidas com características morfológicas sugestivas de atipias, muito provavelmente, estariam representadas no esfregaço confeccionado. Além disso, 100% da amostra colhida fica à disposição para confecção de esfregaços adicionais ou outros testes que eventualmente possam ser necessários.<sup>65,4</sup>

A fixação das células colhidas é imediata, preservando a sua morfologia. Através do processo de centrifugação elimina-se muco, leucócitos e sangue, resultando em lâminas contendo as células de interesse em fundo limpo. Também esta técnica evita que haja sobreposição de células, pois produz um esfregaço fino e homogêneo, designado como monocamada, o que otimiza a coloração e torna os detalhes de arquitetura celular mais claros, supostamente reduzindo os esfregaços classificados como insatisfatórios ou satisfatórios, mas limitados.<sup>65,4</sup>

A sensibilidade e especificidade para detectar lesões intraepiteliais parecem ser mais altas quando a análise citológica é realizada em esfregaços preparados a partir do meio líquido, em comparação ao método convencional. Também o diagnóstico de infecções específicas por *Candida sp* e *Trichomonas vaginalis* estariam otimizados.<sup>75,30</sup>

Os líquidos de fixação são o grande desenvolvimento da Citologia em amostra líquida:

Os requisitos fundamentais para esses líquidos são:<sup>1</sup>

- 1- Garantir a rápida fixação das células, com máxima preservação da morfologia, preferencialmente, mantendo os aspectos já reconhecidos à fixação por coagulação, atualmente, obtida com os diversos álcoois usados, especialmente o etanol.
- 2- Oferecer condições para a transferência do maior contingente possível de células da escova para as lâminas. É altamente desejável que as células sejam recuperadas individualizadas, tornando mais homogênea a amostra. Para tal, também pode contribuir a digestão de muco e de hemácias.
- 3- Permitir a preservação de moléculas de eventual interesse de estudo, como proteínas, para análise citotóxicas e imunocitoquímicas e, especialmente, ácidos nucléicos DNA e RNA, para captura de híbridos e de reação em cadeia de polimerase (PCR).

Atualmente, temos conhecimento do desenvolvimento de três líquidos, relatados como atendendo a estas características:

- 1- Cytotrich Solution<sup>®</sup> - componente do Sistema Autocyte, da Companhia TriPath Imaging, Inc, Burlington, Vermont, EUA.
- 2- PreservCyt Solution<sup>®</sup> for use with The Thinprep pap Test- fixador do Sistema TrinPrep, da Companhia Cytyc Corp, Boxborough, Massachusetts, EUA.
- 3- UCM- Universal Collection medium- componente do sistema DNA-CitoLiq, da Companhia Digene Brasil.

A amostra cervical preservada em meio líquido pode ser aproveitada para detecção e tipagem mediante métodos de hibridização molecular, do HPV, *Chlamydia Trachomatis* (CT) e *Neisseria Gonorrhoeae* (NG).

Apesar das vantagens da citologia em meio líquido já descritas, não devemos esquecer que a citologia convencional é um método de execução fácil, barato, com mais de 50 anos de uso, de comprovada eficácia e quando bem colhida, estendida na lâmina, fixada e, cuidadosamente analisada por citopatologistas adequadamente especializados tem oferecido real queda na incidência e mortalidade por carcinomas invasores de colo.<sup>1</sup>

## O TESTE DE HPV

Sabe-se que o HPV de alto risco é o agente principal das lesões intraepiteliais e do carcinoma invasor do colo uterino.<sup>61,60,71,6</sup>

O método comercialmente existente para detecção do HPV é Captura

Híbrida II. A captura híbrida II (CH II) é um ensaio simples, rápido, seguro e reprodutível que utiliza células esfoliadas obtidas tanto do trato genital feminino como do masculino. Pode ainda ser realizado em material de biópsia. Utiliza sondas de RNA altamente específicas para detectar 18 tipos de HPV que mais comumente infectam o trato anogenital. O teste diferencia dois grupos: o grupo A, que possui sondas para HPV de baixo risco<sup>6,11,42,43,44</sup> e o grupo B que possui sondas para HPV de risco intermediário/alto risco<sup>16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68</sup>. Esses tipos representam 95% dos vírus que infectam o trato anogenital, sendo que os tipos do grupo intermediário/alto risco estão presentes em 99% dos casos de câncer. A sensibilidade é de 1 pg/ml de DNA-HPV, equivalente a 0,1 cópia de vírus/célula. Por essa sensibilidade, os estudos têm mostrado estreita relação com a evolução clínica. Todos os testes de CH II são, ao mesmo tempo, quantitativos e qualitativos.<sup>40</sup>

Numerosos estudos foram realizados com o teste de HPV em screening primário,<sup>17,56</sup> acompanhamento de pacientes com citologia de ASCUS e Lesão Intra Epitelial de Baixo Grau,<sup>43,64</sup> como marcador de doença residual ou recorrente após tratamento.<sup>51</sup> Embora muitos pesquisadores estejam convencidos da utilidade do teste de HPV<sup>45,17</sup> outros não estão.<sup>11,29</sup>

SHERMAN et al (2003) realizaram uma coorte de 10 anos, com 20.810 mulheres, com idade mínima de 16 anos com o objetivo de avaliar a eficácia do rastreamento simultâneo com o papanicolaou e a captura híbrida HPV na análise de risco para Neoplasia Intraepitelial Cervical III ou de câncer cervical. Estes autores concluíram que quando ambos os testes são negativos, o risco é baixo para desenvolvimento de NIC III ou câncer em subseqüentes 45 meses.

BORGES et al.(2001) realizaram um estudo para avaliar a acuidade do teste de CH na detecção do DNA-HPV e na predição das NIC. Foram estudadas 110 pacientes com suspeita de NIC com CO, CH e cirurgia de alta frequência, sob visão colposcópica. A sensibilidade da CH para detecção de NIC foi de 87,7% e da citologia convencional foi de 72,8%. Estes autores concluíram que a CH é um bom teste para rastreamento de DNA-HPV, com alta sensibilidade principalmente em pacientes portadores de Lesão Intraepitelial de Alto Grau (85,9%).

Um estudo recente realizado no INCA por GIRIANELLI et al. (2004) comparou o desempenho do teste de captura híbrida II para DNA do HPV, colhido por profissional de saúde (CHPS) e pela própria paciente (CHPP), com a citologia em meio líquido (CL) e a citologia convencional (CC), na detecção precoce do câncer do colo do útero e suas lesões precursoras. Foram estudadas 1777 mulheres, de 25 a 59 anos na região metropolitana do Rio de Janeiro, no período entre dezembro de 2001 e julho 2002. A colposcopia foi realizada em todas as mulheres e o exame anátomopatológico foi definido como padrão ouro para todos os casos. Concluiu-se que a concordância entre CC e CL foi fraca (0,26) e entre CHPS e a CHPP foi razoável (0,51). A CHPS apresentou sensibilidade superior aos demais exames, enquanto a maior especificidade foi observada com o emprego da CC, embora muito próxima da observada com o uso da CHPS. Os (Valores Preditivos Positivos) mais elevados foram obtidos com o uso da CHPS e CC, enquanto os (Valores Preditivos Negativos), para as quatro estratégias, apresentaram valores semelhantes. Neste estudo a CL foi colhida após a CC, o que determinou um maior número de casos insatisfatórios devido a esfregaços hemorrágicos. Não houve conclusão quanto a melhor estratégia a ser adotada para rastreamento populacional de câncer de colo porque a análise de custo-efetividade está ainda em curso.

Em recente estudo realizado pela Harvard School of Public Health e pela Columbia University (2005) foi recomendado a associação da Captura Híbrida II e a CO (convencional ou líquida) para redução da incidência do câncer cervical. A pesquisa concluiu que comparado à citologia tradicional anual, a citologia líquida realizada a cada dois ou três anos, incluída a Captura Híbrida HPV, aumenta a identificação de mulheres com potencial de desenvolver o câncer de colo, reduzindo, assim, a média de "lifetime" do custo por mulher associado ao rastreamento. A pesquisa usou método computadorizado para comparar vários cenários de rastreamento. A maior redução de câncer, 93,4%, ocorreu quando, anualmente, mulheres com 30 anos ou mais realizam o teste para os tipos de alto risco do HPV em conjunto com a citologia líquida. Neste cenário a média de custo "lifetime" por mulher é da ordem de US\$3.575. Entretanto, conduzindo este rastreamento a cada dois ou três anos, o custo cai para US\$ 2.151 e US\$1.647 respectivamente, com redução ainda de risco alto: 92,9% e 91,9%. Os autores relatam que o pior

cenário é quando a aplicação da metodologia convencional realizada anualmente. Neste caso a redução de risco é cerca de 87,4% e o custo médio por vida de US\$ 2.457.

Em reunião composta pelo Instituto Nacional do Câncer, Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical e a Sociedade Americana de Câncer foi elaborado um protocolo de consenso baseado na revisão de literatura e opinião de estudiosos do assunto. Este protocolo orienta que o teste de DNA HPV deve ser somado a citologia cervical em mulheres com 30 anos ou mais. Mulheres com ambos os testes negativos devem se submeter a novo exame em 3 anos. Se a citologia for negativa, mas o teste para HPV de alto risco for positivo, esta mulher tem risco baixo para patologia cervical de alto grau. Estes dois testes devem ser repetidos de 6 em 6 meses. Se ambos os testes forem positivos, essa paciente deve ser encaminhada à colposcopia.<sup>77</sup>

A OMS (2005) através da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) reconhece o alto valor preditivo negativo do teste de HPV e sugere que a utilização do mesmo possa reduzir a incidência e mortalidade pelo câncer cervical. O desafio da IARC é desenvolver um teste simples para HPV que possa ser disponível em todo mundo, mesmo em áreas com poucos recursos.

Apesar das vantagens da citologia em meio líquido e do teste de HPV, a utilidade clínica e o custo-efetividade destes métodos, devem ser avaliadas através da experiência obtida com a metodologia na prática clínica em nosso país.

## SUMMARY

### CERVICAL CYTOLOGY AND HPV TESTING

*Cervical cancer is a serious public health problem in Brazil, despite being an avoidable and curable type of cancer when diagnosed early. Conventional cytology has been a diagnosis method for about fifty years. Recently developed, liquid-based cytology presents some advantages, although it is still a more expensive method than conventional cytology. Hybrid capture II is an method of HPV identification whose cost-effectiveness is still under scrutiny in Brazil.*

## KEY WORDS

*Conventional cytology, liquid-based cytology, hybrid capture II*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Alves, V. A. F.; Filho, A. L.; Schmitt, F.C.L.- Desempenho da citologia em amostra líquida: Revolução do teste de Papanicolaou? *Femina*, v.31, n.5, p.393- 396, 2003.
- 2 - Bergeron, C.; Masseroli, M.; Ghezzi, A.; Mango, L.; Koss, L.G. - Quality control of cervical cytology in high-risk women. Papnet system compared with manual rescreening. *Acta cytol.*, v. 44, n. 2, p. 151-157, 2000.
- 3 - Bernstein, S.J.; Sanches-Ramos, L.; NDUBISI, B. - Liquid-based cervical cytologic smear study and conventional Papanicolaou smears: a metaanalysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, n. 185, p 308-317, 2001.
- 4 - Bishop, J.W.; Bigner, S.H.; Colgan, T.J.; et al. Multicenter masked Evaluation of AutoCyte PREP thin layers with matched conventional smears. Including initial biopsy results. *Acta cytol.*, n 42, p 189-197, 1998.
- 5 - Borges S.C.V.; Júnior G.M.; Abranches A.A.; et al. Validade da Captura híbrida II em detectar Papiloma Vírus Humano na Cérvix Uterina. XXVI Encontro Mineiro de Ginecologistas e Obstetras, 2001.
- 6 - Bosch, F.X.; Lorincz, A.; Munoz, N.; Meijer, C.J.; Shah, K.V. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J. Clin. Pathol.*, n 55, p 244-265, 2002.
- 7 - Bosch, F.X.; Manos, M.M.; Muioz, N.; et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. J. Natl Cancer Inst.*, n 87, p 796-802, 1995.
- 8 - Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenadoria de programas de Controle de Câncer - Pro-Onco. 1996. *Viva Mulher: Programa Nacional de Controle do Câncer do colo uterino*. Rio de Janeiro: Pro-Onco. 1996a.
- 9 - Brasil. Ministério da Saúde/Conselho Nacional de Saúde - Resolução 196/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos. *Bioética*, v. 4, p 15-25, 1996 b.
- 10 - Brasil Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, p. 83, 2005.
- 11 - CAIN, J.M.; Howett, M.K. Preventing cervical cancer. *Science*, v. 288, p. 1753-1755, 2000.
- 12 - Carmichael, J.A.; Jeffrey, J.F. Steele, H.D.; Ohike, I.D. The cytologic history of 245 patients developing invasive cervical carcinoma. *Am. J. Obstet Gynecol.*, v. 5, n. 148, p. 685-690, 1984.
- 13 - Center For Disease Control. - Regulations for implementing the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988: a summary. *M.M.W.R.*, p. 17, 1992.
- 14 - Cohn, D.E.; Herzog, T.J. New innovations in cervical cancer screening. *Clin Obstet Gynecol.*, v. 3, n. 44, p. 538-549, 2001.
- 15 - COSTE, J.; COEHAND-PRIOU, B.; CREMOUX, P.; et al. Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *BMJ*, n. 326, p. 1-5, 2003.
- 16 - CUZICK, J.; BEVERLEY, E.; HO, L.; et al. HPV testing in primary screening of older women. *Br. J. Cancer*, n. 81, p. 554-558, 1999.
- 17 - CUZICK, J. Time to consider HPV testing in cervical screening. *Am. Oncol.*, n. 12, p.1511-1514, 2001.
- 18 - DALSTEIN, V.; RIETHMULLER D.; SAUTIERE J. L.; et al. Detection of cervical precancer and cancer in a hospital population: benefits of testing for human papillomavirus. *European Journal of Cancer*, n. 40, p.1225-1232, 2004.
- 19 - DAISTEIN, V.; RIETHMULLER, D.; PRÉTET, J.L.; et al. Persistence and load of high risk HPV are predictors for development of high grade cervical lesions: A longitudinal French cohort study. *Int. J. Cancer*, n. 106, p. 396-403, 2003.
- 20 - DECLARAÇÃO DE HELSINQUE III SOBRE OS PRINCÍPIOS ÉTICOS PARA PESQUISAS EM SERES HUMANOS - [Acessado - 3/08/2001]. Disponível: <http://www.ibemol.com.br/declarações/helsinque>
- 21 - DEMAY, R.M. Common problems in Papanicolaou smear interpretation. *Arch Pathol Lab Med.*, v. 3, n. 121, p. 229-238, 1997.
- 22 - FAHEY, M.T.; IRWIG, L.; MACASKILL, P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am. J. Epidemiol.*, n. 141, p. 680-689, 1995.
- 23 - FERENCY, A.; FRANCO, E. Cervical-cancer screening beyond the year 2000. *Lancet Oncol.*, n. 2, p. 27-32, 2001.
- 24 - GARCIA, G.L.; TOLLES, W.E. Ultrasonic disaggregation of cell clusters. *J. Histochem Cytochem.*, v.7, n. 25, p. 508-512, 1977. 25- GAY, J.D.; DONALDSON, L.D.; GOELLNER, J.R. False-negative results in cervical cytologic studies. *Acta Cytol.*, v.6, n. 29, p. 1043-1046, 1985.
- 26 - GIARIANELLI V. R.; THULER L.C.S.; SYKLO M., et al. Comparação do desempenhado teste de captura híbrida II para HPV, citologia em meio

- Líquido e citologia convencional na detecção precoce do câncer do colo do útero e de suas lesões precursoras no Rio de Janeiro, Brasil. *Revista Bras. de Cancer.*, v. 3, n. 50, p. 225-228, 2004.
- 27 - GOLDIE S.J.; KIM J.J.; WRIGHT T.C.; Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in women aged 30 years or more. *Obstet Gynecol.*, v.4, n. 103, p. 619-631, 2004.
- 28 - HATCH, K.D. Multisite clinical outcome trial to evaluate performance of the ThinPrep Pap test. [Presented at the 48<sup>th</sup> Annual Clinical Meeting of the American College of Obstetricians and Gynecologists; 2000 May 20-24; San Francisco, c.a.].
- 29 - HERBST, A.L.; PICKETT, K.E.; FOLLEN, M.; NOLLEN, K.L. The management of ASCUS cervical cytologic abnormalities and HPV testing: a cautionary note. *Obstet Gynecol.*, n. 98, p. 849-851, 2001.
- 30 - HOWELL, L.P.; R.L.; BELK, T.L.; AGDIGOS, R.; LOWE, J. - The AutoCyte Preparation System for gynecologic cytology. *Acta Cytol.*, n.42, p.171-177, 1998.
- 31 - HUSAIN, O.A.; PAGE-ROBERTS, B.A.; MILLET, J.A. A sample preparation for automated cervical cancer screening. *Acta Cytol.*, v. 1, n. 22, p. 15-21, 1978.
- 32 - HUTCHINSON, M.L.; AGARWAL, P.; DENAULT, T.; BERGER, B.; CIBAS, E.S. A new look at cervical cytology: ThinPrep multicenter trial results. *Acta Cytol.*, v.4, n. 36, p.499-504, 1992.
- 33 - HUTCHINSON, M.L.; ISENSTEIN, L.M.; GOODMAN, A.; et al. Homogeneous sampling accounts for the increased diagnostic accuracy using the ThinPrep Processor. *Am. J. Clin. Pathol.*, n.101, p. 215-219, 1994.
- 34 - HUTCHINSON, M.L.; ZAHNISER, D.J.; SHERMAN, M.E.; et al. Utility of Liquid-based cytology for cervical carcinoma screening. *Cancer Cytopathol.*, n. 87, p. 48-55, 1999.
- 35 - IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [Acessado - 03/04/2005]. Disponível: <http://www.ibge.gov.br>
- 36 - JANERICH, D.T.; HADJIMICHAEL, O.; SCHWARTZ, P.E.; et al. The screening histories of women with invasive cervical cancer, Connecticut. *Am. J. Pub. Health*, v. 6, n. 85, p. 791-794, 1995.
- 37 - KEVIN, J.M.; ALLISON P.; WILLIAM J.; et al. Detection of chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in Swab Specimens by the Hybrid Capture II and PACE 2 Nucleic Acid Probe Tests. *Sexually transmitted diseases*, v.26, n. 5, p. 303-308, 1999.
- 38 - KLIGERMAN, J. - A assistência oncológica no SUS. *Rev. Brás. Cancerol.*, n. 44, p. 6-9, 1998.
- 39 - KURMAN, R.J. & SOLOMON, D. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnosis. Springer-Verlag, New York, 1994.
- 40 - LANCELOTTI, C.L.P.; LEVI, E.J.; MALG.S.; SCHWARZSCHILD, M.; NICOLAU, S.M. Diagnóstico laboratorial. In: I Consenso Brasileiro de HPV, São Paulo. Ed Bg Produções Culturais Ltda. 1-142, 2000.
- 41 - LORINEZ, A.; ANTONY, J. Advances in HPV detection by hybrid capture Papillomavirus. *Rep*, n. 12, p. 145-153, 2001.
- 42 - LUZZATTO, R. & BOON, M.E. - Contribution of the endocervical cytobrush sample to the diagnosis of cervical lesions. *Acta Cytol.*, n. 40, p. 1143-1147, 1996.
- 43 - MANOS, M.M.; KINNEY, W.K.; HURLEY, L.B. et al. Identifying women with cervical neoplasia: using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA*, n. 281, p. 1605-1610, 1999.
- 44 - MCCRORY, D.C.; MATCHAR, D.B.; BASTIAN, L.; et al. Evaluation of cervical cytology. Evidence Report/Technology Assessment: Number 5. Duke University; Agency for Health Care Policy and Research Publication Number 99-E010, 1999. Rockville, M.D. < <http://www.ahcpr.gov/clinic/epcsums/cervsumm.htm> >. Acesso em : 21-2-2001.
- 45 - MEIJER, C.I.; HETMERHORST, T.J.; ROZENDAAL, L.; et al. HPV typing and testing in gynaecological pathology: has the time come? *Histopathology*, n. 33, p. 83-86, 1998.
- 46 - MELAMED, M.R.; HUTCHINSON, M.L.; KAUFMAN, E.A.; et al. Evaluation of costs and benefits of advances in cytologic technology. International Academy of Cytology TaskForce summary. *Diagnostic Cytology Towards the 21<sup>st</sup> Century: An International Expert Conference and Tutorial. Acta Cytol.*, v. 1, n. 42, p. 69-75, 1998.
- 47 - MIELZYNSKA-LOHNAS, I.; TANG, Y.; ZHU, J.; et al. Universal collection medium (UCM): a versatile medium for cytology, HPV DNA testing, and HPV RNA testing from a single patient specimen. [Presented at the 4<sup>th</sup> International Multidisciplinary Congress, Eurogin 2000, 2000 April 5-9; Paris. France].
- 48 - MURTHY, N.S.; AGARWAL, S.S.; PRABHAKAR, et al. Estimation of reduction in life-time risk of cervical cancer through one life-time screening. *Neoplasma*, n. 40, p. 255-258, 1993.
- 49 - NAGY, G.K.; COLLINS, D.N.; WILSON, T.A. - Simple size calculations for rescreening cytology smears. *Acta. Cythol.*, n.40, p. 501-505, 1996.
- 50 - NASCA, P.C.; ELLISH, N.; CAPUTO, T.A.; et al. An epidemiologic study of Pap screening histories in women with invasive carcinomas of the uterine cervix. *N. Y. State J. Med.* v.4, n. 91, p. 152-156, 1991.
- 51 - NOBBENHUIS, M.A.; MEIJER, C.I.; VAN DEN BRULE, A.J. et al. Addition of high risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Br. J. Cancer*, n. 84, p.796-801, 2001.
- 52 - OBWEGESER, J.H. & BRACK, S. Does Liquid-based technology really improve detection of cervical neoplasia? *Acta Cytol.*, n. 45, p. 709-714, 2001.
- 53 - PAPANICOLAOU, G.N. & TRAUT, H.F. - The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, n.42, p. 193-206, 1941.
- 54 - PAPILO, J.L.; ZARKA, M.A.; STJOHN, T.L. Evaluation of the ThinPrep Pap test in clinical practice: a seven-month, 16,314 - case experience in northern Vermont. *Acta Cytol.*, v.1, n. 42, p.203-208, 1998.
- 55 - PARK, I.A.; LEE, S.N.; CHAE, S.W.; et al. Comparing the accuracy of ThinPrep Pap Test and Conventional Papanicolaou Smears on the basis of the histologic diagnosis. *Acta Cytologica*, n. 45, p. 525-531, 2001.
- 56 - PETRY, K.U.; BOHMER, G.; IFTNER, T.; et al. Factors associated with an increased risk of prevalent and incident grade III cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer among women with Papanicolaou tests classified as grades I or II cervical intraepithelial neoplasia. *Am. J. Obstet Gynecol.*, n.186, p. 28-34, 2002.
- 57 - RESTREPO, H. E.; GONZÁLEZ, J.; ROBERTS, E.; LITVAK, J. - Epidemiologia y Control del Cancer del Cuello Uterino em America Latina y el Caribe. *Bol. Of. Sanit, Panam.*, n. 102, p. 578-593, 1987.
- 58 - ROSENTHAL, D.L.; ACOSTA, D.; PETERS, R.K. Computer-assisted rescreening of clinically important false negative cervical smears using the Papnet Testing System. *Acta Cytol.*, v.1, n. 40, p. 120-126, 1996.
- 59 - SASLOW, D.; RUNOWICZ, C.D.; SOLOMON, D.; et al. American cancer society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J. Clin.*, n. 52, p.342-362, 2002.

- 60 - SHERMAN, M.E.; MENDOZA, M.; LEE, K.R.; et al. Performance of liquid-based, thin-layer cervical cytology: correlation with reference diagnoses and human papillomavirus testing. *Mod. Pathol.*, v. 9, n. 11, p. 837-843, 1998.
- 61 - SHERMAN, M.E.; LORINCZ, A.T.; SCOTT, D.R.; et al. Baseline cytology human papillomavirus testing and risk for cervical neoplasia a 10-year cohort analysis. *J. Natl Cancer Inst.*, n.95, p. 46-52, 2003.
- 62 - SHERMAN, M.E.; SCHIFFMAN, M.H.; LORINCZ, A.T.; et al. Cervical specimens Collected in liquid buffer are suitable for both cytologic screening and ancillary human papillomavirus testing. *Cancer Cytopathol.*, v.2, n. 81, p. 89-97, 1997.
- 63 - SOLER, M.E.; BLUMENTHAL, P.D. New technologies in cervical cancer precursor detection. *Curr. Opm. Oncol.*, n. 12, p. 460-465, 2000.
- 64 - SOLOMON, D.; SCHIFMAN, M.; TARONE, R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial, *J. Natl Cancer Inst.*, n. 93, p. 293-299, 2001.
- 65 - SPRENGER, E.; SCHWARSZMANN, P.; KIRKPATRICK, M.; et al. The false negative rate in cervical cytology. Comparison of monolayers to conventional smears. *Acta Cytol.*, n. 40, p. 81-89, 1996.
- 66 - UTAGAWA, M.L.; PEREIRAS.M.M.; MAKABE, S.; et al. Diagnostic Cytopathology, v.31, n. 3, p. 169-172, 2004.
- 67 - VASSILAKOS, P.; PETIGNAT, P.; BOALVAIN, M.; CAMPANA, A. Primary screening for cervical cancer precursors by the combined use of liquid-based cytology computer-assisted cytology, and HPV DNA testing. *Br. j. Câncer*, n.86, p. 382-388, 2002.
- 68 - VASSILAKOS, P.; SCHWARTZ, D.; DE MARVAL, et al. Biopsy-based comparison of liquid-based thin-layer preparations to conventional Pap smears. *J. Reprod Med.*, v.1, n.45, p. 11-26, 2000.
- 69 - VOOIJS, G.P.; DAVEY, D.D.; SOMRAK, T.M.; et al. Computerized training and proficiency testing. International Academy of Cytology Task Force summary. *Diagnostic Cytology Towards the 21<sup>st</sup> Century: An International Expert Conference and Tutorial. Acta Cytol.*, v.1, n. 42, p. 141-147, 1998.
- 70 - SULIK, S.M.; KROEGER, K.; SCHUTZ, J.K.; et al. Are fluid-based cytology superior to the conventional Papanicolaou test? A systematic review. *J. Fam Pract.*, n. 50, p. 1040-1046, 2001.
- 71 - WALBOOMERS, J.M.M.; JACOBS, M.V.; MANOS, M.M.; et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol.*, n. 189, p. 12-9, 1999.
- 72 - WALLIN, K.L. WIKIUND, F.; ANGSTROM, T.; et al. Type specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *N. Engl. J. Med.*, n. 341, p. 1633-1638, 1999.
- 73 - WEINTRAUB, J.; MORABIA, A. Efficacy of a liquid-based thin layer method for cervical cancer screening in a population with a low incidence of cervical cancer. *Diagn. Cytopathol.*, n. 22, p. 52-59, 2000.
- 74 - WHEELLESS, L.L. JR.; ONDERDONK, M.A. Preparation of clinical gynecologic specimens for automated analysis. An overview. *J. Histochem.*, v. 7, n. 22, p. 522-525, 1974.
- 75 - WILBUR, D.C.; FACIK, M.S.; RUTLOWSKI, et al. Clinical trials of the Cytologic specimen-preparation device for cervical cytology. Preliminary results. *Acta Cytol.*, n. 41, p. 24-29, 1997.
- 76 - WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Agency for Research on Cancer (IARC) - WHO: IARC working group on evaluation of cervical cancer screening programmes - Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. *Br. Med. J.*, n. 293, p. 659-664, 1986.
- 77 - WRIGHT, T.C.; COX, J.T., MASSAD, L.S.; et al. 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA*, n. 287, p. 2120-2129, 2002.
- 78 - ZEFERINO, L.C.; BEDONE, A.J.; FAÚNDES, A.; OYAKAWA, N. - Duração da neoplasia intra-epitelial e do carcinoma invasor do colo uterino: Estudo epidemiológico. *RBGO*, n. 20, p. 565-569, 1998.